

4 章

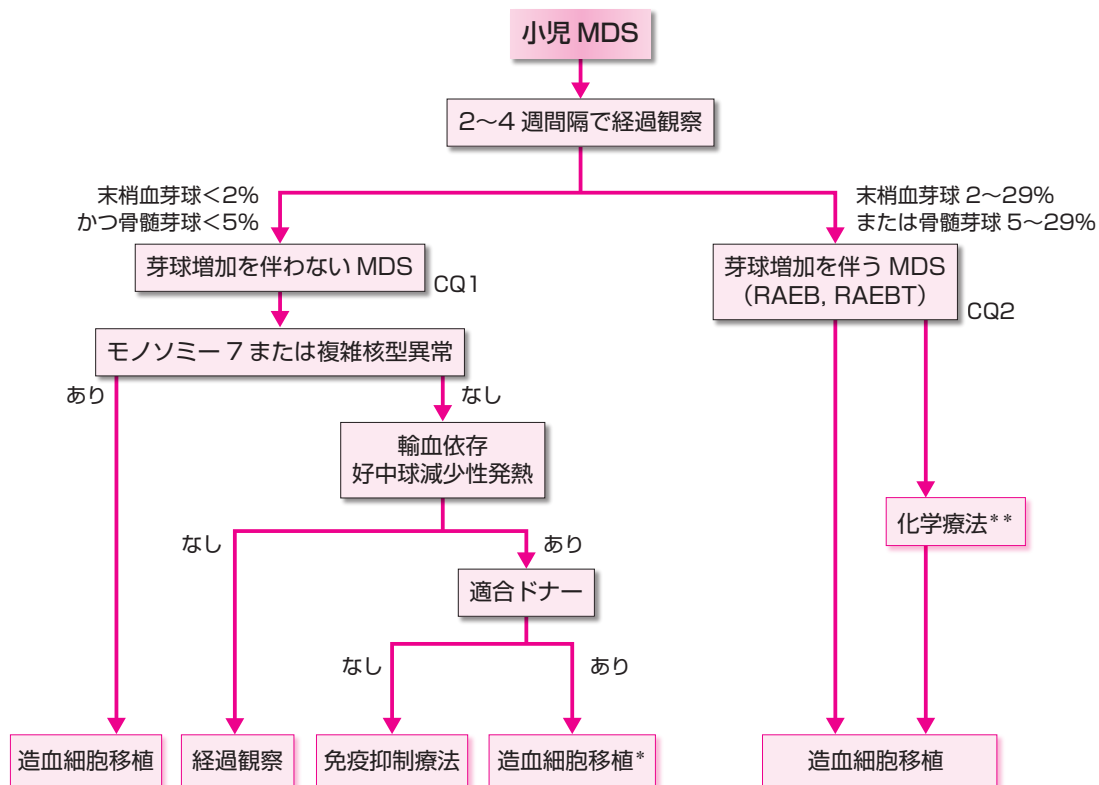
骨髓異形成症候群 MDS

クリニカルクエスチョン一覧

- ▶ CQ 1 芽球増加を伴わない小児 MDS の標準的治療は何か
- ▶ CQ 2 小児の RAEB および RAEBT の標準的治療は何か
- ▶ CQ 3 JMML の標準的治療は何か
- ▶ CQ 4 Down 症候群の小児にみられる MDS の標準的治療は何か
- ▶ CQ 5 Down 症候群にみられる TAM の管理は何か

I アルゴリズム

骨髄異形成症候群 (MDS)

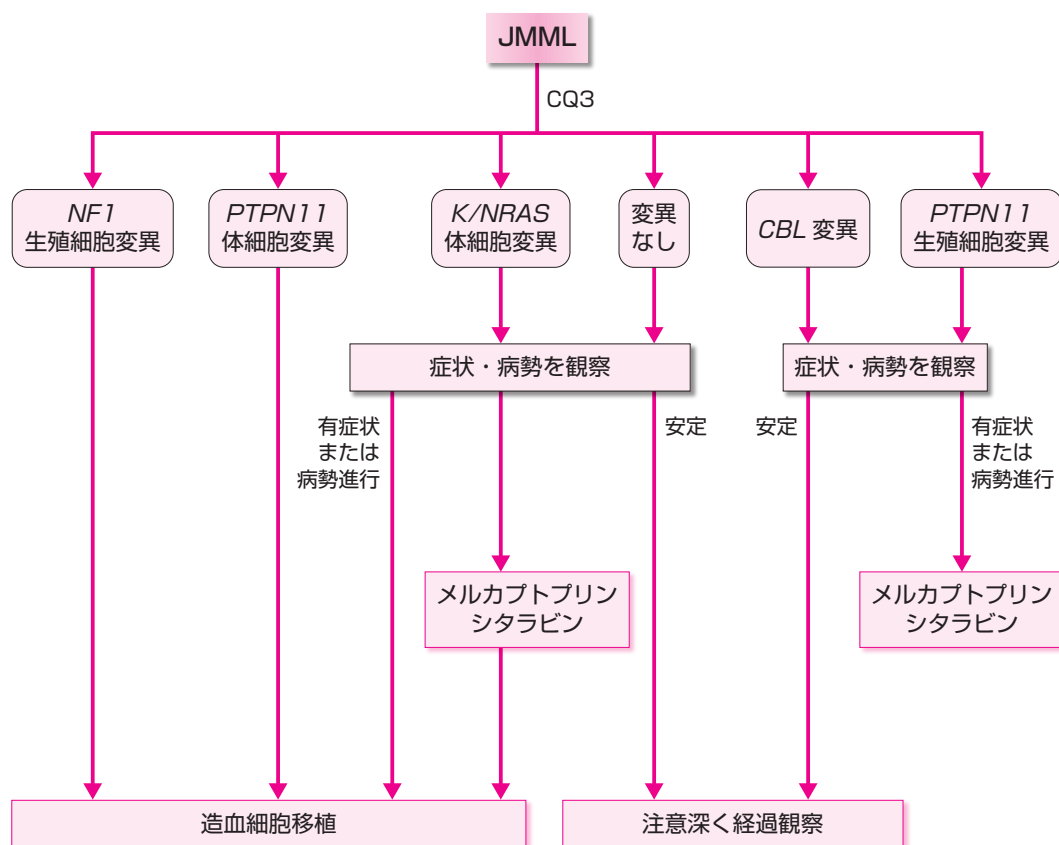


*：移植前処置の適切な強度については今後さらなる検討が必要

**：化学療法の強度・適応については今後さらなる検討が必要

CQ は対応する臨床的クエスチョンの番号を示す。

若年性骨髄単球性白血病 (JMML)



CQ は対応するクリニカルクエスチョンの番号を示す。

II はじめに

1) 骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) (表 1)

MDS は小児白血病の約 5～10% を占め、日本における発症数は年間 50～100 例前後と推測される¹⁾。性差はみられず、乳児期から思春期まで全年齢群で発症するが、芽球の多寡で診断時年齢に大きな違いは認めておらず、中央値は 6～10 歳である。

小児の芽球増加を伴わない MDS は、①貧血単独ではなく多系統の血球減少を来すことが多い、②骨髄がしばしば低形成を呈する、③異形成が多系統に及ぶことの臨床的意義が明らかではない、などの特徴を有し¹⁾、WHO 分類第 4 版にて小児不応性血球減少 (refractory cytopenia of childhood : RCC) という暫定病名が提唱された²⁾。RCC の多くは正常核型であるが、核型異常としては -7 の頻度が高い。-7 は有意に病期進行を来しやすく、+8 や正常核型は比較的安定した経過をとる³⁾。

一方、芽球増加を伴う MDS について、WHO 分類では、末梢血中芽球 2% 以上 20% 未満あるいは骨髄中芽球 5% 以上 20% 未満の芽球の増加がみられるものを refractory anemia with excess of blasts (RAEB) と分類し、さらに骨髄中芽球が 5% 以上 10% 未満のものを RAEB-1、10% 以上 20% 未満のものを RAEB-2 と区分している。末梢血あるいは骨髄中芽球が 20% 以上 30% 未満のものは、FAB 分類では RAEB in Transformation (RAEBT) と分類されていたが、WHO 分類においては急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) として扱われている。

表 1 小児 MDS/MPD の分類

I	骨髄異形成症候群 (MDS)／骨髄増殖性疾患 (MPD) 若年性骨髄単球性白血病 (JMML) 慢性骨髄単球性白血病 (CMML) BCR-ABL 陰性慢性骨髄性白血病 (Ph-CML)
II	Down 症候群関連骨髄増殖症 一過性骨髄増殖性疾患 (TAM) Down 症候群関連骨髄性白血病
III	骨髄異形成症候群 (MDS) refractory cytopenia of childhood (RCC) (末梢血芽球 < 2%, 骨髄芽球 < 5%) refractory anemia with excess blasts (RAEB) (末梢血芽球 2～19%, 骨髄芽球 5～19%) RAEB in transformation (RAEBT) (末梢血／骨髄芽球 20～29%)

注：病態に関わる以下の事項について記載する。

- ・化学療法あるいは放射線治療の後に起きたか？
- ・再生不良性貧血の後に起きたか？
- ・遺伝性骨髄不全症候群に続発して起きたか？

(文献 1 より改変)

2) 若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia : JMML)

(表 2)⁴⁾

JMML は乳幼児に好発する多能性造血幹細胞のクローン性異常で、MDS と慢性骨髄増多症 (myeloproliferative disease : MPD) 双方の特徴を併せ持つ。小児白血病の約 3% を占めるとされ、日本では年間約 20 例が発症すると推測される。診断時年齢の中央値は 1.8 歳で、男児の発症頻度は女児の 2 倍以上である。

JMML と類似の病態を示すウイルス性疾患や Noonan 症候群等の先天性疾患に合併した症例では自然寛解することもあるので注意深く鑑別する必要がある。近年、JMML の病態解明が進み、分子機序が明らかになった。JMML 患者の 30~40% において *PTPN11* 遺伝子の体細胞変異が、20~30% において *RAS* 遺伝子の体細胞変異が、10~15% において *NF1* 遺伝子の生殖細胞変異が、そして 10~15% において *CBL* 遺伝子の生殖細胞変異がみられ、これらを合わせると全体の 90% あまりで遺伝子変異が同定される。これらの遺伝子型と予後との関連も示されてきた。

3) Down 症候群の小児にみられる MDS と一過性骨髄異常増殖症 (transient abnormal myelopoiesis : TAM)

Down 症候群の小児は、非 Down 児と比較して 5 歳までの期間に白血病に罹患する確率が 50 倍高い。Down 症候群に合併する AML は通常、急性巨核芽球性白血病 (acute megakaryoblastic leukemia : AMKL) であり、新生児期以降に Down 症候群に合併する急性白血病のうち 50% を占める。Down 症候群に合併する MDS と AML との間に生物学的な差異は認められず、両者を区別して診断することは患者の予後および治療介入の判断に影響を及ぼさない。このため、2008 年の WHO 分類では両者を “myeloid leukemia of DS” として、一括して扱っている⁵⁾。

TAM は新生児期に一過性に白血病様芽球が末梢血中に増加する疾患である。ほぼすべての症例で Down 症候群の合併および *GATA1* 遺伝子の変異が同定されており⁶⁻⁹⁾、

表 2 JMML 改訂診断基準

臨床的・血液学的所見 (4 項目すべて必須)	分子生物学的所見 (1 項目あればよい)	分子生物学的異常を欠く場合、 以下のうち 2 項目以上を満たす ことが求められる
末梢血単球数 > 1,000/μL	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> のいずれかの体細胞変異	モノソミー 7 など何らかの染色体異常
末梢血・骨髄芽球割合 < 20%	神経線維腫症 1 型 (NF1) の臨床診断、または <i>NF1</i> の生殖細胞性変異	年齢で補正した HbF の増加
脾腫	<i>CBL</i> の生殖細胞性変異とヘテロ接合性消失	末梢血での骨髄球系前駆細胞の出現
Ph 染色体および <i>BCR-ABL</i> 再構成を認めない		コロニーアッセイでの自発的増殖または GM-CSF 高感受性

(文献 4) より改変)

TAM 発症に関係していると考えられている。旧来、無治療経過観察のみで芽球は自然に消失し、予後良好であると考えられていたが、近年、臓器障害のために早期死亡する症例が一部存在することが報告されている¹⁰⁾。早期産、腹水、白血球数高値 (100,000/ μ L 以上)、出血傾向、自然寛解に至らない場合などが早期死亡に関連する独立した予後因子として知られている¹⁰⁾。

文献

- 1) Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003 ; 17 : 277-82.
- 2) Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed, WHO, pp104-7, 2008.
- 3) Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood : a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. *Blood* 2003 ; 102 : 1997-2003.
- 4) Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015 ; 125 : 1083-90.
- 5) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed, WHO, 2008.
- 6) Mundschau G, Gurbuxani S, Gams AS, et al. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood* 2003 ; 101 : 4298-300.
- 7) Rainis L, Bercovich D, Strehl S, et al. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003 ; 102 : 981-6.
- 8) Hitzler JK, Cheung J, Li Y, et al. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood* 2003 ; 101 : 4301-4.
- 9) Xu G, Nagano M, Kanazaki R, et al. Frequent mutations in the GATA-1 gene in the transient myeloproliferative disorder of Down syndrome. *Blood* 2003 ; 102 : 2960-8.
- 10) Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008 ; 111 : 2991-8.

Ⅲ クリニカルクエスチョン

CQ1

芽球増加を伴わない小児 MDS の標準的治療は何か

推奨

芽球増加を伴わない小児 MDS（WHO 分類における RCC）の経過は多様であり，血球減少の程度や核型異常の有無に応じて方針を決定する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

好中球減少による発熱または輸血依存がある症例は治療の適応があり，造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）のみが治癒を得られる治療法である。特に予後不良核型（-7 または複雑核型異常）を有する症例に対しては，病期が進行する前に SCT を行うことが推奨され¹⁾，HLA 適合同胞ドナーが得られない場合は非血縁ドナーの検索を行う。前処置関連毒性の軽減を目指して骨髄非破壊的移植（reduced-intensity stem cell transplantation：RIST）も試みられており，正常核型で低形成骨髄を呈する小児不応性血球減少（refractory cytopenia of childhood：RCC）においては骨髄破壊的移植と同等の治療成績が得られているが，ウイルス再活性化と生着不全が問題である²⁾。

HLA 適合同胞ドナーが得られない場合，予後不良核型を有していなければ抗胸腺細胞免疫グロブリンとシクロスポリンを用いた免疫抑制療法が試みられる。これにより約 40% の症例で血液所見の改善が期待できるが，無反応や再発などによって最終的に SCT を行う例も少なくない^{3,4)}。

RCC の経過は多様であり，長期にわたり安定した状態を維持する症例も散見されることから，好中球減少による発熱や輸血依存がなく，予後不良核型を有さない場合，治療介入なしで慎重に経過観察することも許容される。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した。

1. MDS AND children 1,290 件
2. JMML 296 件
3. Down syndrome AND MDS 140 件

文献

- 1) Kardos G, Baumann I, Passmore SJ, et al. Refractory anemia in childhood : a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7. Blood 2003 ; 102 : 1997-2003.
- 2) Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor trans-

- plantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 40 : 329-33.
- 3) Yoshimi A, Baumann I, Führer M, et al. Imunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica* 2007 ; 92 : 397-400.
 - 4) Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, et al. Treatment of children with refractory anemia : the Japanese Childhood MDS Study Group Trial (MDS99). *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53 : 1011-5.

CQ2

小児の RAEB および RAEBT の標準的治療は何か

推奨

寛解導入療法として AML 治療を行う。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

寛解後治療として同種造血細胞移植（stem cell transplantation：SCT）が考慮される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

RAEB（refractory anemia with excess of blasts）と診断した場合は、まず2週間の経過観察を行い、病型の移行の有無を確かめる。従来、RAEBおよびRAEBT（RAEB in transformation）にAML型の化学療法を行うことは、骨髄抑制が遷延するため、危険性が高いと考えられてきたが、発病早期にAML型の化学療法を行えば安全に寛解導入される症例が比較的多いことが成人および小児において示されている^{1,2)}。寛解に至らなかった症例に対しては早期の同種SCTが適応になる。寛解に至った症例に対しても同種SCTが行われることが多い^{2,3)}。日本においてRAEBおよびRAEBTに対してAML型の化学療法を行ったところ80%の寛解導入率が得られた。その後同種SCTを行うことで50%の無病生存率（disease free survival：DFS）が得られている²⁾。化学療法のみで寛解が維持されている報告もあるが¹⁾、同種SCTを行わなかった場合の生存率は30%以下である³⁾。同種SCTの前処置レジメンは、AMLに対するSCTで用いられるレジメンと同一のものが用いられる。ヨーロッパからの報告では、RAEBおよびRAEBTに対する同種SCTのDFSは両者ともに約60%であったが、SCT施行前に化学療法を行うことの有効性は示されなかった⁴⁾。なお、t(8;21)、t(15;17)、inv(16)など、AMLに特有の染色体異常を有する症例はMDSではなくAMLとして扱うべきである。

検索式

PubMedで2014年3月31日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる文献を採用した。

1. MDS AND children 1,290 件
2. JMML 296 件
3. Down syndrome AND MDS 140 件

文献

- 1) Webb DK, Passmore SJ, Hann IM, et al. Results of treatment of children with refractory anaemia with excess blasts (RAEB) and RAEB in transformation (RAEBt) in Great Britain 1990-99. Br J Haematol 2002 ; 117 : 33-9.

- 2) Kikuchi A, Hasegawa D, Ohtsuka Y, et al. Outcome of children with refractory anaemia with excess of blast (RAEB) and RAEB in transformation (RAEB-T) in the Japanese MDS99 study. *Br J Haematol* 2012 ; 158 : 657-61.
- 3) Sasaki H, Manabe A, Kojima S, et al. Myelodysplastic syndrome in childhood : a retrospective study of 189 patients in Japan. *Leukemia* 2001 ; 15 : 1713-20.
- 4) Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children : results of the EWOG-MDS 98 study. *Leukemia* 2011 ; 25 : 455-62.

CQ3

JMML の標準的治療は何か

推奨

根治療法として同種造血細胞移植（stem cell transplantation : SCT）を行うことが考慮される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2B

解説

従来 JMML では全症例に対して同種 SCT が適応と考えられていた。現在では *PTPN11* の体細胞変異例と *NFI* の生殖細胞変異例のある例では診断後速やかに同種 SCT を行うことが推奨されるが、その他の遺伝子型において速やかに移植療法が必要かどうかはわかっていない。JMML に対する AML 治療の有効性は証明されていない。白血球数が増加してコントロールが困難な症例に対してはメルカプトプリン単剤、あるいはシタラビンとの併用が行われる。JMML における摘脾の意義は不明である。移植レジメンについて、全身放射線照射（total body irradiation : TBI）の有用性は明らかではなく^{1, 2)}、ヨーロッパではブスルファン、シクロホスファミド、メルファランの3剤²⁾、本邦ではブスルファン、フルダラビン、メルファランの3剤³⁾による前処置が推奨されている。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い、重要と思われる文献を採用した。

1. MDS AND children 1,290 件
2. JMML 296 件
3. Down syndrome AND MDS 140 件

加えて、重要と思われる 2015 年の文献をハンドサーチで検索し、文献 3) として採用した。

文献

- 1) Manabe A, Okamura J, Yumura-Yagi K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 27 children with juvenile myelomonocytic leukemia diagnosed based on the criteria of the International JMML Working Group. *Leukemia* 2002 ; 16 : 645-9.
- 2) Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) : results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005 ; 105 : 410-9.
- 3) Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, et al. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia : a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol* 2015 ; 101 : 184-90.

CQ4

Down 症候群の小児にみられる MDS の標準的治療は何か

推奨

アントラサイクリンとシタラビンを中心とし、非 Down 症候群児の AML より減弱した治療を行うことを強く推奨する。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：1B

Down 症候群の小児にみられる MDS の治療については、AML：CQ7「Down 症候群の AML の標準的治療は何か」を参照。

CQ5

Down 症候群にみられる TAM の管理は何か

推奨

重症例は少量シタラビン療法が考慮される。

■推奨グレード（推奨度・エビデンスレベル）：2C

解説

ドイツで行われた一過性骨髄異常増殖症（transient abnormal myelopoiesis：TAM）146 例の前方視的観察研究では，少量シタラビン療法が行われた患者（ $n=28$ ）は，治療を受けなかった患者（ $n=118$ ）と比較して有意に重症度 [ICU 入室率（46% vs. 20%， $p=0.001$ ），凝固異常の合併（21% vs. 4%， $p=0.001$ ），肝線維症の合併（10% vs 3%， $p=0.001$ ）] が高かったにも関わらず，生存率に差を認めなかった（5 年全生存率， $78\% \pm 8\%$ vs. $85\% \pm 3\%$ ， $p=0.44$ ）。しかし，予後不良因子（白血球数高値，早産児，腹水，出血傾向，自然寛解なし）のいずれかを有する患者（ $n=44$ ）において累積早期死亡率を比較すると，有意に治療群で低く [$24\% \pm 9\%$ （ $n=26$ ） vs. $72\% \pm 11\%$ （ $n=18$ ）， $p=0.001$]，重症例に対する少量シタラビン療法の有効性が示された¹⁾。

検索式

PubMed で 2014 年 3 月 31 日までの文献に関して以下のとおり検索を行い，重要と思われる文献を採用した（CQ1～3，5 共通）。

1. MDS AND children 1,290 件
2. JMML 296 件
3. Down syndrome AND MDS 140 件

文献

- 1) Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. Blood 2008 ; 111 : 2991-8.